Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Die Beurteilung des Kohlehydratstoffwechsels mit Hilfe der von Noorden'schen Brotreihe und der Blutzuckertageskurve

Inaugural-Dissertation

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Helmut Zimmer
aus Worms am Rhein

Februar 1936

Dissertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg

Referent:
Privatdozent Dr. med. Schöne.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Einleitung.

Eine allgemein anerkannte Tatsache ist, daß neben der Harnuntersuchung auch eine einmalige Bestimmung des Nüchternblutzuckers keineswegs darüber Aufschluß gibt, ob ein normaler Kohlehydratstoffwechsel vorliegt oder nicht. Um diesen K.H.-Stoffwechsel und seine Abweichungen nach der kranken Seite genauer festzulegen, haben sich zwei Methoden in der Klinik als erfolgreich erwiesen, nämlich die Belastungsprobe und die Verfolgung der Blutzuckertageskurve.

A. Fraktionierte Brotreihe.

Als Belastungsprobe wurde in vergangenen Jahren zuerst die einmalige Verabreichung eines Traubenzuckerfrühstückes angewandt. Man verfolgte mehrere Stunden nach diesem Frühstück den Blutzucker und schloß aus einem allzuhohen Anstieg des Blutzuckers nach der Belastung auf eine Störung der K.H.-Assimilation. Da diese Störung von sehr vielseitigen Ursachen ausgelöst sein kann, schlugen Staub und Traugott zur Erkennung einer für den K.H.-Umsatz vor allen Dingen wichtigen insulinären Insuffizienz die Glykosedoppelbelastung vor. Aus der Größe des sogenannten Staubeffektes kann man ziemlich sichere Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit der Langerhansschen Inseln ziehen. C. von Noorden (Lit. 1) baute 1930 diese Funktionsprüfung mehr nach physiologischen Gesichtspunkten um, indem er statt reiner Glykose Weißbrot in mehreren Gaben verabreichte.

Seine Vorschrift für die fraktionierte Brotreihe lautet, daß der betreffende Patient ab 14 Uhr des Vortages keine K.H. enthaltenden Speisen mehr zu sich nehmen darf; erlaubt sind: leerer Tee, Salate, grüne Gemüse mit wenig Fett, 1—2 Eier. Am Probetag selbst wird zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt, ebenso wird der Harn untersucht. Sofort darauf werden in einstündigen Abständen 25, 50, 75, 100 g Weißbrot verabreicht, und stundenweise bis 3 Stunden nach der letzten Brotgabe wird der Blutzucker bestimmt und die Harnuntersuchung vorgenommen. Während der Probe muß sich der Patient ruhig verhalten, evtl. hinlegen. Dabei ergab sich, daß die Brotbelastung physiologisch viel wertvoller ist, da die einmal in Gang gekommene Sekretion aller zum Magendarmtraktus ge-

hörenden Drüsen durch die stetige K.H.-Zufuhr dauernd angeregt wird und somit viel eher die Ermüdungserscheinungen (d. h. die mangelnde Funktionstüchtigkeit) der Drüsentätigkeit zum Ausdruck kommen als bei ein- oder zweimaligem Reiz durch die sonst übliche Glykosebelastung. Auch stellt die Verabreichung von Brot an den Organismus viel größere Anforderungen als die schlackenlose Traubenzuckerzufuhr. Diese Methode weist dabei noch verschiedene Vorteile gegenüber der allgemein üblichen Dextrosebelastung auf. Zunächst sind nur 7 Blutentnahmen nötig, während sonst viel mehr Bestimmungen ausgeführt werden mußten. Außerdem steigt bei Diabeteskranken der Blutzucker nicht so hoch an, wie es gerade bei der Dextrosebelastung der Fall ist. Somit ist die Gefahr eines Comas bedeutend verringert. Dabei steht die diagnostische Auswertungsmöglichkeit der Brotbelastungsprobe nicht hinter der Glykosebelastung zurück. Denn ihr anormaler Ausfall (d. h. allzu hohes Ansteigen des Blutzuckers und sein verspätetes Absinken zur Norm) weist auf eine Funktionsschwäche des Pankreas oder eine ungenügende Wirkung des normal produzierten Insulins infolge Überwiegens insulinantagonistischer Faktoren hin, bei denen der zentralnervöse Einfluß nach Grafe (Lit. 2) eine große Rolle spielt. Nach Medvei (Lit. 3) ändert sich auch das Bild derartiger Kurven durch die bei den einzelnen Menschen verschiedenen Resorptionsverhältnisse im Verdauungskanal und durch die verschiedene Reaktion bei den einzelnen Konstitutionstypen (Kretschmer), welch letzteres auch bei Stoffwechselgesunden von Schöne und Zimmer (Lit. 4) beobachtet wurde. Medvei weist ferner auf die große Bedeutung hin, die dem individuellen Tonus des vegetativen Nervensystems in dieser Hinsicht zukommt. Somit erhellt, daß die Brotbelastungskurve nicht nur zur Funktionsprobe des Inselapparates bei Diabeteskranken angewendet werden kann, sondern daß sie auch in größtem Umfange zur diagnostischen Sicherstellung unklarer Stoffwechselerkrankungen dient. Da aus der Literatur zu ersehen ist, daß die Brotbelastung noch nicht in dem Maße zur Diagnostik verwendet wird, wie es ihrem guten physiologischen Aufbau entspräche, haben wir es unternommen, ihre Zuverlässigkeit bei Gesunden, Zuckerkranken und bei unklaren Stoffwechselverhältnissen nachzuprüfen. Der Blutzucker wurde jedesmal in Doppelanalyse nach Hagedorn-Jensen bestimmt.

I. Normalkurven.

Um eine folgerichtige Auswertung der pathologischen Belastungskurven zu ermöglichen, haben wir zunächst einige Belastungen an Stoffwechselgesunden vorgenommen. Es sind meist Leute zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Den Normalverlauf des

Blutzuckers bei einer solchen Brotreihe gibt die Belastung eines gesunden Mannes von 27 Jahren wieder:

Pi.

Brotgabe:	nüchtern	25 g	50 g	75 g	100 g
Blutzucker:	76	90	87	108	98 mg %

Blutzucker: 103; 87 mg %

Aus 6 Normalkurven errechneten wir folgende Werte: 79,8; 93,8; 103; 103; 106,8; 92,5; 86,2 mg %. Bei allen Kurven ist der Anfangswert zugleich der Morgennüchternwert. Diese Durchschnittskurve läßt die gute Übereinstimmung aller zugehörigen Werte mit den von v. Noorden angegebenen Werten erkennen. Die geringe Differenz zwischen Höchst- und Niedrigst-Wert deutet auf eine auch den vermehrten K.H.-Zufuhren gut angepaßte Insulinproduktion hin. Daß aber auch größere Schwankungen auftreten können, ohne pathologisch sein zu müssen, beweist die Kurve eines in ärmlichen Verhältnissen lebenden, leptosomen Studenten, bei dem der Unterschied zwischen Maximum und Minimum 58 mg % beträgt: Am.: 62; 72; 112; 100; 120; 77; 81 mg %. Diese Kurve veranschaulicht schön den Blutzuckeranstieg nach der 100 g-Brotgabe von 100 zu 120 mg % und ebenso die prompte Antwort des Inselapparats durch die nachfolgende Senkung des Blutzuckers von 120 auf 77 mg %. Nicht nur bei diesem, sondern auch bei andern gesunden Asthenikern stellten wir eine viel größere Stoffwechsellabilität fest als bei Angehörigen des muskulären oder pyknischen Typs. Diese größere Schwankungsbreite bei Leptosomen mit einberechnet stiegen im Gegensatz zur Glykosebelastung die Blutzuckerwerte während der Brotbelastung nicht über 130 mg %, weshalb wir diese Zahl als normalen Grenzwert nach oben bei der Brotbelastung ansehen. Die Rückkehr des Blutzuckers zum Ausgangswert erfolgt 2, allerhöchstens 3 Stunden nach der letzten Brotgabe, eine Angabe, die neben der Bewertung der absoluten Höhe für die Beurteilung der Brotreihe von ausschlaggebender Bedeutung ist.

II. Brotbelastungskurven bei Diabetikern.

Die Anwendung der Brotbelastung bei Diabeteskranken zeitigt die eindeutigsten Resultate, da ja bei dieser Krankheit der gestörte K.H.-Stoffwechsel im Mittelpunkt der Betrachtung steht. Und zwar steigt nicht nur der Maximalwert auf doppelte und dreifache Höhe an, sondern auch die Rückkehr zum Ausgangsblutzuckerwert ist in allen Fällen verzögert. Dabei kann sowohl aus der größten Erhöhung als auch aus dem weiteren Verlauf der Kurve nach der letzten Brotgabe ein Rückschluß auf die Schwere der Erkrankung und ihre voraussichtliche therapeutische Ansprechbarkeit gezogen

werden. Es soll damit angedeutet werden, daß die Vornahme der Belastung zur schnellen Orientierung bei Diabetikern jeden Erkrankungsgrades, natürlich mit Ausnahme der vom Coma bedrohten, angezeigt erscheint. Sie leistet bei Kontrolluntersuchungen gute Dienste zur Erkennung einer inzwischen eingetretenen Besserung oder Verschlechterung der K.H.-Toleranz. Die fraktionierte Urinuntersuchung gibt nur einen bedingten Hinweis auf die Höhe des Zuckers, da ja Glykosurie wegen der verschiedenen Höhe der Nierenschwelle im Gesamtbild der Krankheit als ein Symptom zweiter Ordnung aufgefaßt werden muß. Bei diesen Kurven zeigten die meisten Diabetiker bereits Nüchternwerte, die über den äußersten Grenzen der Norm liegen. Bei folgendem Fall ist der Nüchternwert im Vergleich zu Gesunden wohl merklich erhöht, jedoch noch nicht pathologisch. Den Verlauf der Belastungskurve bei einem leichten Diabetes veranschaulichen folgende Werte: He: 118; 131; 203; 210; 187; 165; 140 mg %. Dabei wurde an Harnzucker ausgeschieden: —; —; 1,3; 4,8; 4,2; 4,7; 2,9 g. Azeton und Azetessigsäure waren negativ. Es handelt sich um einen 49jährigen Schneider, bei dem vor 2 Jahren Diabetes festgestellt und der mit Diät behandelt wurde. Die Unterfunktion des Inselapparates tritt hier schon deutlich zutage durch die hohen Blutzuckerwerte verbunden mit einer Glykosurie. Der Abfall der Zuckerwerte am Ende der Kurve fast bis zum Ausgangspunkt läßt erkennen, daß doch die Insulinproduktion mit der Zeit den gestellten Anforderungen noch nachkommt und somit die Insuffizienz des Pankreas eine leichtere ist. Im gleichen Sinne spricht auch die klinische Beobachtung einer nur selten auftretenden Glykosurie bei diesem Patienten. Eine nicht allzu strenge K.H.-Einschränkung in der Diät genügte, um den Patienten im Stoffwechselgleichgewicht und damit arbeitsfähig zu erhalten.

Viel ungünstiger ist der Verlauf folgender Kurve: Sch.: 167; 161; 177; 207; 261; 228; 279 mg %. —; —; —; 0,04; 0,8; 1,7; 3,75 g Harnzucker. Während der ganzen Untersuchung war die Azetonprobe positiv, Azetessigsäure negativ. Aus dem Vergleich dieser Kurve mit der obigen ist zu ersehen, daß die Steigerung des Blutzuckers im Verhältnis des Ausgangswertes fast die gleiche ist. Erst die später hochbleibenden Blutzuckerwerte decken in diesem Fall die deutliche Insuffizienz des Inselapparates auf, die nur durch eine mehr oder minder lange von außen zugeführte Insulinunterstützung behoben werden kann.

Das dritte angeführte Beispiel stammt von einer 49jährigen Bauersfrau, bei der vor 2 Jahren Diabetes festgestellt wurde. Seit einem Jahr spritzt die Patientin täglich 20 Einh. Insulin. Vor 14 Tagen hat sie von sich aus die Injektionen unterlassen. Wo.: 141; 205; 196; 226; 251; 209; 173 mg %. —; —; 0,2; 2,2; 5,2; 2,2; 0,6 g Harnzucker. Azeton und Azetessigsäure negativ. Bei 251 mg %

klagte die Patientin allerdings über Kopfschmerzen. Das Absinken der Blutzuckerwerte fast zu dem Ausgangswert weist darauf hin, daß die Funktion der Langerhansschen Inseln in gewissem Umfange schon wieder auf die K.H.-Zufuhr anspricht. Die Vermutung liegt nahe, daß die fast ein Jahr lang durchgeführte Insulinbehandlung zu einer Erholung der Inselfunktion geführt hat. Wenn trotzdem die massive Zufuhr von K.H. mit einem anfänglich hohen Blutzuckeranstieg beantwortet wird, so ist zu bedenken, daß eine vollständige Wiederherstellung der Pankreasfunktion, die auf jeden K.H.-Reiz sofort mit der nötigen Insulinausschüttung reagiert, nur in seltenen Fällen zu erwarten ist.

Bei Diabetikern findet man also Reaktionen mit schnellem Anstieg, höhere Maxima und verzögerte Rückkehr zum Ausgangswert. Wenn hierbei der Blutzucker sehr steil ansteigt, während des Versuches aber wieder absinkt und drei Stunden nach der letzten Brotgabe die Nähe des Ausgangswertes wieder erreicht, so ist das prognostisch günstiger als niedrigeres Niveau, das aber mit größerer Verzögerung zum Nüchternwert zurückkehrt.

III. Brotbelastungen bei Diabetesverdacht.

So aufschlußreich die Ergebnisse der Brotbelastung bei den klinisch einwandfreien Diabeteserkrankungen sind, die eindrucksvollsten Hinweise erhält man mit dieser Probe für die Beantwortung der Frage, ob überhaupt eine Stoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes vorliegt oder nicht, eine Frage, die mit den klinischen Methoden meist nicht zu klären, für das therapeutische Handeln des Arztes aber von größter Wichtigkeit ist. Grade bei diesen Fällen läßt die Blutzuckernüchternbestimmung fast immer im Stich, da sie normale Höhe aufweist, während eine zufällig entdeckte schwache Trommerprobe im Urin nichts darüber aussagt, ob eine harmlose alimentäre Glykosurie oder der Beginn einer ernsteren Stoffwechselstörung vorliegt.

So wurde anläßlich der Pflichtuntersuchung bei einem 20jährigen Studenten 0,4% im Harn polarisiert. Die vorgenommene Belastung nach einigen Tagen zeigt folgenden Verlauf: Hö: 87; 76; 90; 132; 186; 117; 86 mg %. Im Harn waren sämtliche Proben auf Zucker, Azeton und Azetessigsäure negativ. Entgegen dem diesmal bei der Belastung negativen Urinbefund deckt die Kurve durch den Anstieg des Blutzuckers nach der letzten Brotgabe auf einen um 115% vom Ausgangspunkt erhöhten Blutzucker bei nachherigem prompten Abfall eine leichte Insuffizienz nach einer verlangsamten Insulinausschüttung auf. Eine alimentäre Glykosurie konnte auf diese Weise ausgeschlossen und Patient in diätetischem Sinne beraten werden.

Ein 22jähriger Patient zog sich nach einer Fußballprellung einen operativ angegangenen Pankreasriß mit Blutung zu. Patient klagte noch 10 Monate nach dem Unfall über unbestimmte Schmerzen im Oberbauch. Die übliche klinische Untersuchung des Magens sowie die Röntgendurchleuchtung des Magens und Dünndarms ergaben normale Verhältnisse. Die Brotbelastungskurve (93; 117; 122; 145; 124; 115; 111 mg %) steigt nach der dritten Brotgabe von 75 g über den von uns als Grenzwert angegebenen Blutzucker von 130 mg %, während auch 3 Stunden nach der letzten Brotzufuhr der Ausgangswert des Blutzuckers noch nicht erreicht war. Dieser auf eine Inselschädigung hindeutende Befund wird ergänzt durch das Auffinden eines um das doppelte erhöhten Blutdiastasespiegels als Zeichen einer posttraumatischen Schädigung wohl sicher der gesamten Pankreasfunktion. Ob sich nun diese Störung des Zuckerstoffwechsels wieder vollständig zurückbildet oder ob sich ein echter Diabetes, ein allerdings seltenes Ereignis, herausbildet, müssen spätere Untersuchungen ergeben.

Bei einem anderen Patienten verursachte die genaue Lokalisation eines Oberbauchtumors Schwierigkeiten. Die Brotbelastung ergab folgende Werte: Mü: 96; 110; 129; 189; 203; 200; 121 mg %. Im Harn war kein Zucker nachzuweisen. Die Diastase im Urin betrug 8 Einheiten und im Blut 307 mg %. Die durch die Belastungskurve aufgedeckte Hyperglykämie und der deutlich verzögerte Abfall der Kurve lassen den Schluß zu, daß ein Tumor vorliegen müsse, der den Pankreas mit ergriffen hat. Anders konnte das Ergebnis der Brotbelastung im Hinblick auf den übrigen klinischen Befund nicht gedeutet werden. Die Operation ergab einen Mesenterialtumor, der von der Hinterwand ausging und bereits mit dem Pankreas verwachsen war; er konnte nur teilweise entfernt werden.

Sehr verdächtig ist auch die Anamnese einer 23jährigen Studentin, deren Vater zuckerkrank ist; die Schwester des Vaters ist bereits an Diabetes gestorben. Die Patientin selbst ist reichlich adipös und klagt über starke Schmerzen bei den Menses, die oft 3—4 Monate ausbleiben. Die Brotbelastung (89; 109; 100; 89; 92; 118; 137 mg %) zeigt deutliches Ansteigen des Blutzuckers nach der letzten Brotgabe von 100 g bis zum Ende der Brotreihe, d. h. der Inselapparat ist einer großen K.H.-Belastung nicht mehr gewachsen. Es muß angenommen werden, daß es sich bei dieser Patientin um eine vererbte allgemeine inkretorische Schwäche des Organismus insbesondere des Pankreas handelt.

Die nächste Kurve, gewonnen bei einem 25jährigen jungen Mann, läßt mit den Werten (Bü: 90; 91; 109; 142; 116; 107; 82 mg %) trotz normalem Anfangs- und Endwert eine erhöhte Stoffwechsellabilität bzw. eine bedingte Insuffizienz des Inselapparates erken-

nen, die die Diagnose einer Spontanhypoglykämie bei einem 3 Tage später erlittenen hypoglykämischen Chock glaubhaft machen. Der betr. Patient kommt also drei Tage nach der ersten Brotbelastung morgens zur Nüchternblutzuckerbestimmung und zeigt um 8,15 Uhr die typischen Symptome einer hypoglykämischen Reaktion; der dabei festgestellte Blutzucker beträgt 76 mg %. Um 8,20 Uhr werden ihm 125 g Brot verabreicht, worauf er sich um 8,45 Uhr wieder erholt fühlt. Um 9 Uhr beträgt der Blutzucker 84 und um 9,40 Uhr 118 mg %. Ob nun dieser Anfall einer vermehrten Insulinproduktion zuzuschreiben ist, wie sie durch den Reiz der Muskeltätigkeit auf den Pankreas bei dem Gang zur Poliklinik denkbar wäre, oder ob eine Adrenalingegenreaktion fehlte, bleibt offen; jedenfalls scheint aber ein Mißverhältnis zwischen Pankreas und Nebenniere zu bestehen.

IV. Brotbelastung bei unklaren Stoffwechselverhältnissen.

Wenn in den bis jetzt beschriebenen Fällen der pathologische Ausfall der fraktinierten Brotreihe immer in einer gestörten Funktionstüchtigkeit des Inselapparates zu suchen ist , so stellt doch der zuletzt beschriebene Fall bereits einen Übergang zu den jetzt zu erörternden Fällen dar, bei denen zentralnervöse oder irgendwelche andere hormonelle Faktoren als Ursache der gestörten Assimilation und Dissimilation der K.H. anzunehmen sind.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um eine 55jährige, nur 38,5 kg schwere unverheiratete Patientin, die seit mehreren Jahren fast völlig blind ist. In der Augenklinik wurde eine fragliche Retinitis retrobulbaris diagnostiziert. Der Blutdruck hält sich meist in einer Höhe von 200/110 mm Hg. Neben diesem Befund spricht auch die bei der Brotbelastung (Ba: 92; 103; 124; 118; 157; 152; 98 mg %) aufgedeckte Glykämie für eine vermehrte Adrenalinausschüttung der Nebenniere. Die Diagnose eines Nebennierentumors, der an diesem Superadrenalismus wohl schuld ist, kann wegen des stark reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin operativ nicht erhärtet werden.

Daß aber auch eine Cyste des Kleinhirns durch ihren Reiz auf das Zuckerzentrum am Boden des 4. Ventrikels Einfluß auf die Blutzuckerregulation hat, wurde als Nebenbefund bei einer 29jährigen unverheirateten adipösen Kaufmannstocher festgestellt. Als die Patientin zum ersten Mal die Poliklinik aufsuchte, klagte sie neben dysmenorrhoischen Beschwerden über Kopfschmerzen. Durstgefühl hatte sie nicht. Bei einer damals vorgenommenen Dextrosebelastung mit einer einmaligen Gabe von 200 g Traubenzucker wurde unter

Einhaltung von halbstündigen Blutentnahmen folgende Kurve gefunden: Uz: 72; 192; 162; 142; 98 mg % Blutzucker. Während die Zuckerprobe im Harn immer negativ ausfiel, wurde 2 Tage später das einzige Mal während ihrer Krankheit Azeton festgestellt. Sie wurde daraufhin als Diabetes ohne Insulin aber mit strengen Diätvorschriften behandelt. Ungefähr ein Jahr später kommt die Patientin wieder und klagt jetzt neben größerer Gewichtszunahme und dauernden Kopfschmerzen über starken Durst. Außerdem hat sie das Gefühl, als ob es sie besonders beim Gehen auf dem Bürgersteig immer nach links zöge. Es wurde ein genauer Nervenstatus aufgenommen und eine Brotbelastungsprobe gemacht: 132; 131; 134; 144; 127; 125; 117 mg %. Wenn auch diese Kurve nur ganz geringe Schwankungen zeigt, so ist doch der ganze Blutzuckerspiegel erhöht. Auch die in der Ohrenklinik vorgenommene Untersuchung bestätigte den Verdacht eines Kleinhirntumors. Bei der in der neurochirurgischen Abteilung des Luitpoldkrankenhauses gemachten Ventrikulographie wurde ein Hydrocephalus internus occlusus mäßigen Grades festgestellt. Daran anschließend wurde bei der Operation eine cerebellare Cyste freigelegt, an der sich alte Verwachsungen fanden, die wahrscheinlich entzündlichen Ursprungs sind und vielleicht von einer alten Arachnoiditis stammen. Ein Tumor wurde nicht festgestellt. Wenn sich auch der anfangs diagnostizierte Diabetes mellitus schließlich als eine Glykämie, hervorgerufen durch eine Kleinhirnveränderung, entpuppte, so soll doch dieser Fall auf die mannigfaltigen Ursachen der Störungen im K.H.-Stoffwechsel hinweisen, zu deren Auffindung die Brotbelastungsprobe beitragen kann.

Bei einem anderen Patienten, von Beruf Wirt, wird wegen Xanthelasmen der Augenlider die Brotbelastung vorgenommen (Ho: 107; 105; 107; 85; 161; 111; 143 mg %). Der Ausfall der Kurve weist deutlich auf eine Leberstörung als Ursache dieser Lipoidablagerung hin. Daß damit auch eine ausgleichende Zusammenarbeit zwischen Pankreas und Leber nicht möglich ist, zeigen die starken Blutzuckerschwankungen am Ende der Kurve, wobei wir aber bei Betrachtung des ganzen klinischen Geschehens den gestörten K.H.-Stoffwechsel der mangelnden Leberfunktion zuschreiben müssen.

Bei der Betrachtung aller dieser Kurven ist zu erkennen, wie groß und mannigfaltig die Anwendungsmöglichkeit der fraktionierten Brotreihe ist, die doch in den verschiedensten Fällen zur Klärung der Diagnose beigetragen hat. Der Brotbelastungsprobe ist deshalb noch um so mehr Bedeutung beizumessen, weil sie es wegen ihrer verhältnismäßigen Einfachheit auch in der ambulanten Praxis ermöglicht, manche diagnostisch schwierige Stoffwechselerkrankungen, gemeint ist damit besonders ein Diabetes im Anfangsstadium,

rechtzeitig zu erkennen und durch nachfolgende sachgemäße Behandlung eine Verschlimmerung des Leidens zu verhindern.

B. Blutzuckertageskurven.

Anlaß zu diesen Versuchen gaben die therapeutisch nicht vollauf befriedigenden Dauererfolge der einmal in einer Klinik eingestellten und dann nach ihrer Entlassung wieder berufstätigen Diabetiker. Was bedingt nun diese Mißerfolge? Zunächst ist es den meisten Patienten sowohl finanziell wie auch besonders kochtechnisch unmöglich, die vorgeschriebene Diät genau einzuhalten. Weiterhin sind die Patienten gezwungen, in ihrem Beruf weit mehr Muskelarbeit zu leisten, als während ihres Klinikaufenthaltes ihnen zugemutet wurde; dadurch kommt es zu einer Arbeitshypoglykämie und vollständig veränderten Stoffwechsellage. Die klinische Einstellung ist damit zum Teil hinfällig. Um diesem Übelstande abzuhelfen, haben Gerl und Hofmann (Lit. 5) einfach den zu entlassenden Patienten eine gewisse Menge Insulin täglich weniger verordnet, ohne sie aber weiter zu kontrollieren. Aus demselben Grunde hat Katsch (Lit. 6) in Garz auf Rügen ein Diabetikerheim eingerichtet, um seine Kranken bei dem Übergang vom Klinikaufenthalt in die Berufsarbeit ärztlich zu beobachten. Wir stimmen hierin Grote (Lit. 7), Maythaler und Jakobi (Lit. 8), von Noorden (Lit. 9) u. a. bei, daß eine erfolgversprechende, d. h. die Berufstätigkeit erhaltende Diabetikereinstellung nur ambulant mit Hilfe der Blutzuckertageskurve gewährleistet werden kann. Dabei muß man zur Regelung des Verhältnisses zwischen häuslicher Kost und Insulin genau die individuell sehr verschiedene Art der Tätigkeit berücksichtigen. Einen genauen Einblick in die Stoffwechsellage des Diabetikers kann nur die Blutzuckertageskurve verschaffen, für deren Ermittlung bereits von Noorden, Gottschalk und Springborn (Lit. 10), Haffner (Lit. 11), Seyderhelm und Östreich (Lit. 12), Kroner (Lit. 13) u. a. eintraten. Denn nur sie ermöglicht eine exakte Einzelinsulindosierung und damit die Durchführung einer rationellen Insulintherapie, da die Kenntnis der Schwankung des Blutzuckers und ihre Vermeidung den Erfolg der Diabetesbehandlung bedeutet und eine wirklich erreichte Schonung des Inselapparates kennzeichnet (Neuburger, Lit. 14). Neben der zweistündigen Blutzuckerbestimmung fand auch eine fraktionierte Harnzuckerbestimmung statt, die aber hinter der ersteren weit an Bedeutung zurücksteht, da ihr negativer Ausfall nie Aufschluß über die in der Ambulanz so wichtige Frage der hypoglykämischen Reaktion gibt. Auch schwankt die Nierenschwelle für die Zuckerausscheidung bei dem einzelnen Patienten sehr erheblich.

Wegen des morgendlichen (zwischen 5 und 7 Uhr) Anstiegs des Blutzuckers (nach Untersuchungen von Lange und Schloß, Lit. 15, Tiligren und Ingolf, Lit. 16) haben wir unsere Patienten so früh als möglich bestellt, damit sie nach der ersten Blutentnahme noch während des Blutzuckeranstiegs ihre erste Insulindosis bekommen konnten. Auf diese Weise wurde ein weiterer Anstieg vermieden und die zu erwartende Kurvenspitze in eine abfallende Linie umgebogen. Im Laufe des Tages haben wir dann auf Grund der gefundenen Harn-Blutzucker-Tageskurve vorsichtig eine ausgleichende Insulinverteilung und K.H.-Verschiebung vorgenommen. Es bestand natürlich das Bestreben, mit einer einmaligen Insulingabe am Tage auszukommen, doch ist es in schwereren Fällen häufig unmöglich, damit die für den täglichen Bedarf nötigen K.H. zur Assimilation zu bringen, weshalb in solchen Fällen 2 oder 3 mal Insulin verabreicht wurde. Da bei der ambulanten Behandlung nur die Anlegung einer 12 bis 14 Stunden-Tageskurve möglich ist, wurden die Patienten am folgenden Tage nochmals zur Nüchternblutzuckerbestimmung bestellt. Auch wurde der Nachturin gesammelt, um durch Addition zu den am Tage gefundenen Harnzuckerwerten die genaue Menge des innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Zukkers festzustellen. Was den Patienten an Muskelarbeit durch die Unterbrechung ihrer Berufstätigkeit verlorenging, wurde wohl durch den 12—14 mal wiederholten Gang zur Poliklinik wieder gutgemacht. Während des Versuchtages geben die Patienten nach den Mahlzeiten die aufgenommenen Nahrungsmengen meist schon abgewogen an; ebenso teilten sie den genauen Zeitpunkt der Injektionen mit. Gespritzt haben sich sämtliche Patienten selbst. Das eben besprochene Vorgehen in der ambulanten Diabetespraxis und die damit erreichten Erfolge mögen an einigen Beispielen gezeigt werden:

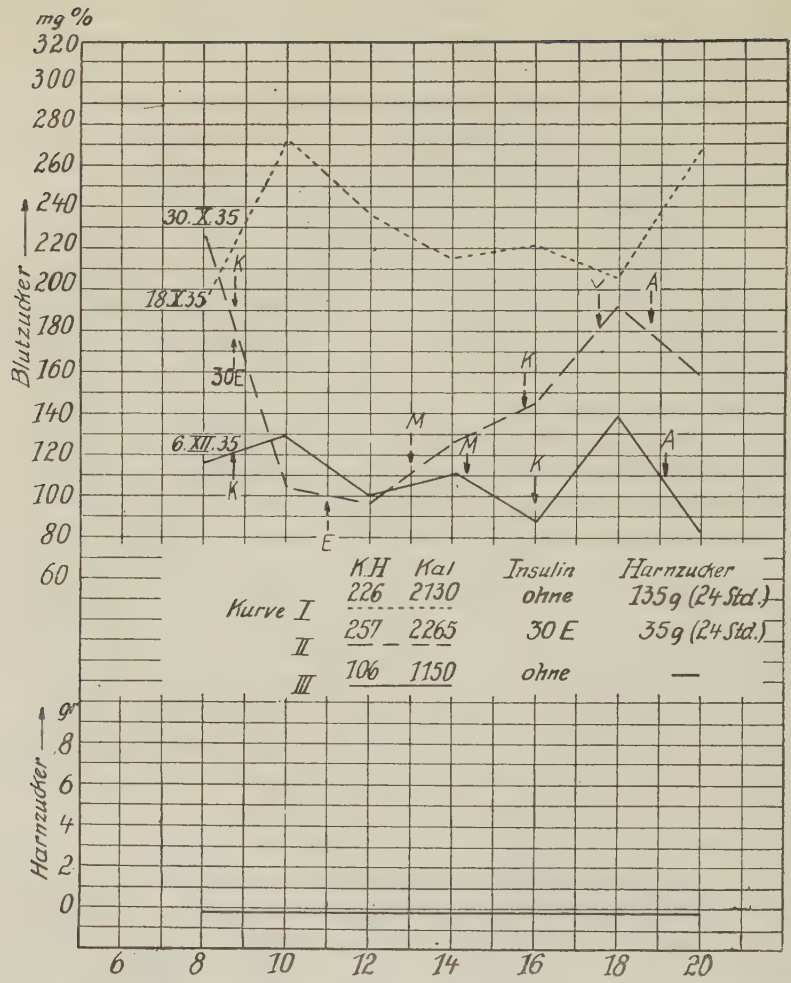
Der erste Patient (Zi) wurde rein diätetisch behandelt. Es handelt sich um einen 19jährigen kräftigen Schüler, bei dem 4 Tage nach der Appendektomie plötzlich (Patient war vorher bestimmt zuckerfrei) im Harn 4% Zucker festgestellt wurden, der durch Diät für 3 Wochen beseitigt werden konnte. Nach der Entlassung hielt der Patient nur sehr mangelhaft seine vorgeschriebene Diät ein, so daß wieder Zucker auftrat. Bei Eintritt in unsere Behandlung wurden 4% Zucker im Harn polarisiert, ebenso war die Azetonprobe positiv. Er wurde mit folgenden Diätvorschriften entlassen: täglich erlaubt sind 200 g Kartoffel und 50 g Brot; Fleisch, Gemüse, Salat, Eier nach Belieben. Drei Tage darauf wurde folgende Blutzuckertageskurve angelegt:

Zeit:	Blutzucker:	Harnzucker:
8 Uhr	147 mg %	—
10 „	143 „	—
12 „	109 „	—
14 „	127 „	—
16 „	141 „	—
18 „	166 „	0,33 g
20 „	116 „	—

Der Nachturin war zuckerfrei; ebenso war während der 24 Stunden die Azeton- und Azetessigsäureprobe negativ. Verabreicht wurden während des Probetages 107 g K.H. bei einer Gesamtkalorienzahl von 3000.

Die Frage, ob es sich bei dem Patienten um eine postoperative Pankreatitis oder einen leichten Diabetes handelt, soll nicht entschieden werden. Jedenfalls kann der Patient vollkommen insulinfrei leben, vorausgesetzt, daß er die Diätvorschriften einhält. Der negative Ausfall der Azeton-, Azetessigsäure- und Harnzuckerprobe (die geringe Harnzuckerausscheidung fällt nicht ins Gewicht) zeigt an, daß der Organismus fähig ist, die ihm gegebenen 107 g K.H. vollständig zu verarbeiten. Der Verlauf der Blutzuckertageskurve veranschaulicht schön, welchen Anforderungen die Bauchspeicheldrüse gewachsen ist. Eine einmalige Nüchternblutzuckerbestimmung hätte zu einem vollständig falschen Bild geführt, da doch erfahrungsgemäß der Blutzucker nach einer Mahlzeit hätte ansteigen müssen; und vielleicht hätte man sich zu einer Insulingabe verleiten lassen, die hier vollkommen unangebracht wäre.

Der zweite Fall (Si) soll die Erholungsfähigkeit des Inselorgans eines jugendlichen Diabeteskranken durch eine nur kurze Zeit durchgeführte Insulinunterstützung dartun. Es handelt sich um einen 21jährigen Studenten, bei dem anläßlich der Pflichtuntersuchung der Studentenschaft im Februar 1935 die Zuckerprobe im Harn noch negativ ausfiel, und der noch keinerlei auf Diabetes hindeutende Beschwerden hatte. Im April des gleichen Jahres stellen seine Eltern fest, daß er abmagere und sehr durstig sei. Die Harnzuckerprobe fällt jetzt positiv aus. Er wird deshalb 3 Wochen lang in einer Klinik stationär behandelt, wobei täglich 20—60 Einheiten Insulin verabreicht werden; daraufhin wird er mit Diätvorschriften ohne Insulin entlassen. Am 17. X. 35 kommt der Patient wegen großen Durstes in unsere Behandlung. Am darauffolgenden Tage wird sofort eine Blutzuckertageskurve ohne Insulin angelegt (Abb. Si), wobei die Durchschnittshöhe des Blutzuckers 227 mg % beträgt, und innerhalb 24 Stunden 135 g Zucker im Harn ausgeschieden werden; ebenso ist die Azetonprobe positiv. Auf Grund dieser Ergebnisse muß der Patient täglich 30 Einheiten Insulin morgens nüch-

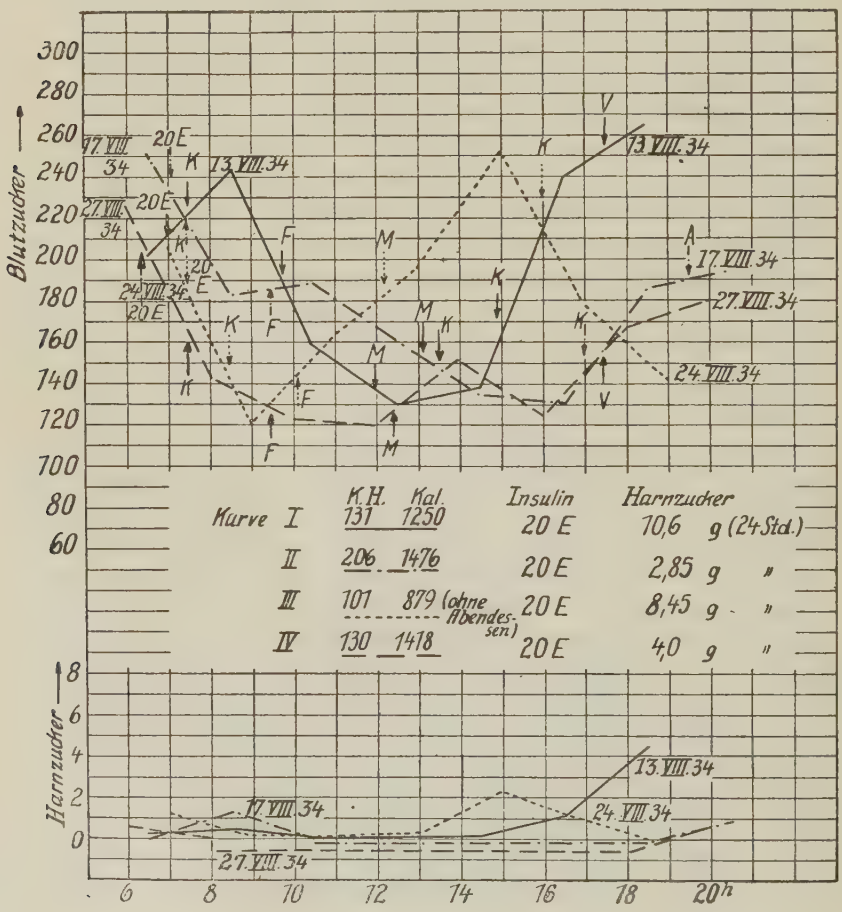


tern vor dem Kaffee spritzen. Die am 30. X. 35 zur Kontrolle angelegte Tageskurve unter Insulinwirkung zeigt wohl einen gegenüber der ersten Kurve noch um 36 mg % erhöhten Blutzuckernüchternwert, jedoch liegt der Tagesdurchschnitt des Blutzuckers auf einer Höhe von 153 mg %, also um 74 mg % tiefer als bei der ersten. Im Harn werden nur 35 g Zucker ausgeschieden. Die Azetonprobe ist immer negativ. Der Patient nimmt an diesem Tage sogar 257 g K.H. zu sich (das sind 31 g mehr als an dem insulinfreien Tage); bei der Betrachtung der in der zweiten Kurve gefundenen Werte muß man bereits eine unter der Insulinwirkung eingetretene deutliche Besserung der Bilanz des K.H.-Stoffwechsels feststellen. Trotz des schon günstigen Verlaufes wird dem Patienten geraten, die tägliche K.H.-Menge auf etwa 120 g zu beschränken; der Erfolg ist die nun dau-

ernd negative Trommerprobe im Harn. Vom 30. XI. ab läßt der Patient das Insulin weg und erscheint am 6. XII. 35 wieder zur Tageskurve, die ein gänzlich geändertes Bild zeigt. Bereits der Morgennüchternwert von 117 mg % liegt vollständig in den Grenzen der Norm. Der höchste Tageswert beträgt 138 mg %. Ebenso zeigt die Kurve dadurch einen viel ausgeglicheneren Verlauf, daß die Schwankungsbreite zwischen Maximum und Minimum nur 54 mg % beträgt, im Gegensatz zu der Differenz von 132 mg % bei der zweiten unter Insulineinfluß gewonnenen Kurve. Die während der nächsten 8 Wochen vorgenommenen Harnzuckerproben fallen weiterhin negativ aus. Bei der Beurteilung kommen wir zu dem Schluß, daß dieser Fall trotz der anfänglich hohen Blutzuckerwerte und der ganz beachtlichen Zuckerausscheidung im Harn doch als Jugenddiabetes vorläufig leichteren Grades angesehen werden muß. Daß mit der Insulinzufuhr tatsächlich eine Schonung und Erholung des Inselapparates erreicht wurde, beweist die zuletzt angelegte insulinfreie Tageskurve, bei der der Patient in der Lage ist, die ihm verabreichten und für seinen Körperhaushalt notwendigen K.H. vollauf zu assimilieren. Man stellt sich die durch die Insulinzufuhr stattgehabte Erholungspause des Inselorgans so vor, daß der Diabeteskranke, besonders der leicht Kranke während der Insulinzufuhr seine eigene Produktion einschränkt und so gewissermaßen „federnd" reagiert (Buschke) (Lit. 17). Dabei ist zu bedenken, daß durch eine nicht allzu strenge K.H.-Karenz ein adäquater Reiz auf eine gleichmäßige Insulinausschüttung ausgeübt wird, mit dem Zweck, die Funktionstüchtigkeit des Inselapparates zu fördern und nicht zum Stillstand kommen zu lassen. Trotz des guten Erfolges ist bei der Kürze der Erkrankungen eine Prognose für den weiteren Verlauf gerade bei jugendlichem Diabetes nicht zu stellen.

Im Gegensatz zum letzten Patienten, bei dem das Insulin vollkommen abgesetzt werden konnte, mußte folgende Patientin (Ho) dauernd unter Insulin bleiben. Es handelt sich um eine 59jähr. Rentnersfrau, die bereits 3 Schlaganfälle, jedesmal mit völliger Lähmung der rechten Seite hatte. Diabetes mellitus war bereits vor 6 Jahren festgestellt worden. Sie wurde anfangs mit Diät später mit wechselnden Mengen Insulin (20—60 Einheiten pro die im Laufe der Zeit behandelt. Bei der Diätbehandlung wurden unterschiedlich im Tagesharn 0—22 g Zucker ausgeschieden. Drei Jahre lang hörte man dann nichts mehr von der Patientin. Im Mai 1932 kommt dann die Patientin wegen Herzbeschwerden wieder. Der sofort dabei bestimmte Blutzucker beträgt jetzt 301 mg%. Die in 24 Stunden im Harn ausgeschiedene Zuckermenge hat die Höhe von 159,5 g erreicht. Azeton und Azetessigsäure gleichfalls positiv. Auf Grund dieses Befundes wird sie stationär behandelt und kommt nach eini-

gen Wochen wieder in die Sprechstunde. Seit ihrer Entlassung spritzt sie täglich 40 Einheiten Insulin morgens. Der Blutzucker schwankt in der Folgezeit zwischen 165 und 226 mg% und steigt wieder ein Jahr nach der stationären Behandlung auf 296 mg% an. Die tägliche Insulinmenge schwankt währenddem zwischen 30 und 60 Einheiten. Da die Patientin nur sehr nachlässig ihre Diätvorschriften einhält, wird sie auf die sich daraus möglicherweise einstellenden Folgen energisch aufmerksam gemacht. Daraufhin hält sie die Diät ein, und die täglich innerhalb 24 Stunden im Harn ausgeschiedene Zuckermenge geht von 60 auf 10 und schließlich 0 g zurück. Durch das nun eingetretene subjektive Wohlbefinden vernachlässigt die Patientin wieder ihre Diätvorschriften, es geht ihr wieder schlechter, und es treten wieder höhere Blut- und Harnzuckerwerte auf. So wechselt dauernd das Bild, bis sie zur Blutzuckertageskurve kommt (Abb. Ho).



Die erste Kurve vom 13. VIII. 34 zeigt mächtige Schwankungen in ihrem Verlauf. Wegen des durch den K.H.-reichen Nachmittagskaffee bedingten hohen Blutzuckeranstiegs wird die Patientin angehalten, die ihr zustehenden K.H. hauptsächlich am Vormittag zu verzehren. Die 20 Einheiten Insulin pro die werden weiter beibehalten. Die Kurve vom 17. VIII. 34 ist deshalb trotz höheren Nüchternblutzuckers bereits viel gleichmäßiger in ihrem Verlauf. Um den Nüchternblutzucker nicht zu so hohen Werten steigen zu lassen, soll die Patientin morgens früher spritzen und ebenso noch regelmäßiger essen. Am 24. VIII. 34 sollte sie eigentlich schon um 6 Uhr zur Blutentnahme erscheinen; da sie aber verschlafen hat, kommt sie um 7 Uhr in die Klinik gehetzt, um 7.30 Uhr spritzt sie sich 20 Einheiten Insulin und verspürt um 8 Uhr Heißhunger und Schweißausbruch. Diese hypoglykämische Reaktion, bedingt durch die vermehrte Muskeltätigkeit und die sehr rasch eintretende Insulinwirkung ohne rechtzeitigen K.H.-Nachschub, wird gekennzeichnet durch den Sturz des Blutzuckers von207 auf 122 mg%. Wegen dieses Anfalles hält die Patientin an diesem Tage ihre Diät nicht ein und nimmt eigenmächtig K.H.-Zulagen vor. Daraus erklärt sich auch der nachmittägliche Anstieg des Blutzuckers auf 251 mg%. Am 27. VIII. 34 hatten wir endlich erreicht, daß die Patientin bereits um 6 Uhr morgens zur Blutentnahme in der Poliklinik erscheint. Um 6.30 Uhr injiziert sie sich 20 Einheiten Insulin und um 7.30 Uhr trinkt sie Kaffee, auch hält sie während dieses Tages genau Diät. Bei 129,5 g K.H. spielen die ausgeschiedenen 4 g Harnzucker keine Rolle. Die Kurve von diesem Tag zeigt den ausgeglichensten Verlauf von allen 4 Kurven. Da die Patientin sich an diesem Tage sehr wohl fühlt, und auf unser dringendes Zureden hin hält sie sich in der nächsten Zeit genau an die ihr gegebenen Vorschriften, was auch Angehörige bestätigen. In den nächsten 5 Wochen holt sie sich ihr Insulin immer selbst in der Poliklinik und erzählt dabei, daß sie jetzt genau die Anordnungen befolge und sich sehr wohl fühle; sie macht auch einen frischeren Eindruck als früher. Trotz wiederholter Erkältungen mit Fieber im Frühjahr 1935 erholt sich die Patientin immer wieder, bis sie im Juni 1935 einer Pneumonie, Herzinsuffizienz und einem rechtsseitigen Empyem erliegt.

Zusammenfassend soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß es bei ambulanter Behandlung unter genauer Berücksichtigung der häuslichen und beruflichen Verhältnissen sehr wohl möglich ist, Diabetiker einzustellen und sie voll arbeitsfähig zu machen. Bei der Auswertung der deshalb angelegten Blutzucker-Harntageskurven stellte sich heraus, daß gerade die erste Insulingabe früh morgens sehr großen Einfluß auf das ganze Tagesprofil hat. Wir haben die

Patienten deshalb eine halbe bis ganze Stunde vor dem Morgenkaffee Insulin spritzen lassen und ebenso die Haupt-K.H.-Menge auf den Vormittag verlegt, um eine maximale Insulinwirkung zu ermöglichen und dabei jedoch die Gefahr der hypoglykämischen Reaktion zu bannen. Auch bei den mehrmals am Tage Insulin spritzenden Patienten wurde immer darauf geachtet, daß die Insulinwirkung zeitlich mit der K.H.-Verarbeitung zusammenfällt. Auf diese Weise war es bei den Patienten, die zwischen den einzelnen Blutentnahmen ihrer gewohnten Beschäftigung nachgingen, möglich, die sonst auftretenden allzu großen Schwankungen im Blutzuckertagesprofil zu vermeiden, wobei eine Schwankungsbreite des Blutzuckertagesspiegels bei Insulinbehandelten berufstätigen Diabetikern bis 150 mg% als optimal angesehen wird. Dabei konnte auch in den meisten Fällen die tägliche Insulinmenge verringert werden; dieser Erfolg muß hauptsächlich dem günstigen Einfluß der körperlichen Berufstätigkeit auf den K.H.-Stoffwechsel zugeschrieben werden. Auch bei schwer zuckerkranken Patienten konnte an Insulin eingespart werden, doch zeigten diese nicht immer die gleichen günstigen Ergebnisse, weshalb sich auch Petrén (Lit. 18), von Noorden, Grafe (Lit. 19) und andere von der Arbeitstherapie nur bei leichten und mittelschweren Diabeteskranken Erfolg versprechen und sie befürworten. Das subjektive Befinden der Kranken besserte sich ebenfalls deutlich. Viele äußerten, daß sie sich seit Beginn ihrer Krankheit noch nie so wohl gefühlt hätten wie jetzt. Dadurch mutig gemacht, kam es das eine oder andere Mal vor, daß ein Patient seine Diät nicht mehr genau einhielt; ebenso waren Rückschläge nach seelischen Aufregungen familiären oder beruflichen Ursprungs zu bemerken, die sich aber wieder beheben ließen. Sämtliche Patienten waren während der Einstellung voll berufstätig und fühlten sich dabei frischer und leistungsfähiger als zuvor. Sie unterzogen sich deshalb auch gern und willig den für sie doch immerhin etwas anstrengenden Blutzuckertageskurven.

Die Frage der zulässigen K.H.-Menge bei berufstätigen Diabetikern möchten wir so beantworten, daß ein Heruntergehen mit der K.H.-Menge unter die 100-g-Grenze nicht ratsam ist, da auch wir die leider nicht zu leugnende Erfahrung machten, daß die Patienten dann von selbst Zulagen vornehmen. Deshalb wurde immer darauf geachtet, daß zwischen den aufgenommenen K.H. und der im Harn ausgeschiedenen Zuckermenge kein Mißverhältnis auftritt, d. h., daß trotz des Zuckerverlustes im Harn immer noch im Körper ein Plus von mindestens 100 g K.H. verbleibt. Zudem gewährt in der Praxis die ständige Gewichtskontrolle einen ungefähren Anhaltspunkt, ob ein Defizit zwischen den aufgenommenen und den bei der Arbeit verbrauchten Kalorien eingetreten ist.

Zusammenfassung.

Es wird berichtet über die Beurteilung des K.H.-Stoffwechsels an Hand der von Noorden'schen Brotbelastung und der Blutzuckertageskurve.

Der Verlauf der Blutzuckerwerte bei der Brotbelastung läßt deutliche Abweichungen von der Norm bei Diabeteskranken erkennen.

Sehr wertvolle diagnostische Hinweise ergibt die Probe bei Kranken mit Verdacht auf eine Pankreasinsuffizienz ohne klinische Diabetessymptome; aber auch bei anderweitigen endokrinen Störungen des Stoffwechsels deckt die Brotreihe ein krankhaftes Verhalten des K.H.-Umsatzes auf.

Zum Schluß möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Schöne für die Überlassung dieser Arbeit, die vielen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung, die er mir zukommen ließ, bestens danken.

Ich versichere ehrenwörtlich, die Arbeit selbständig ohne fremde Beihilfe angefertigt zu haben.

Würzburg, Februar 1936.

Helmut Zimmer.

Literatur.

1. **C. von Noorden:** W. m. Wschr. 1930.
2. **Grafe:** Fortschritte in der Pathologie der Ernährung. Verhandlung der Ges. für Verdauungs- u. Stoffwechselkrkhten. Gg. Thieme-Verlag 1934.
3. **Medvei:** Z. klin. Med. Bd. 125, S. 554—566 (1933).
4. **Schöne und Zimmer:** Klin. Wchschr. Bd. 47, S. 1672—1677 (1935).
5. **Gerl u. Hofmann:** Klin. Wchschr. 1928, S. 745.
6. **Katsch:** Dtsche med. Wchschr. 1930, S. 1941.
7. **Grote:** Ergebnisse des ges. Medizin. Bd. 18, S. 301 (1933).
8. **Meytaler u. Jacobi:** Dtsche med. Wchschr. 1932, S. 1600.
9. **C. von Noorden:** Neuzeitliche Diabetikerfragen. Berlin: Urban und Schwarzenberg 1933.
10. **Gottschalk und Springborn:** Klin. Wchschr. 24, S. 1129.
11. **Haffner:** Diss. Leipzig 1930.
12. **Seyderhelm und Östreich:** Dtsche med. Wchschr. 1929.
13. **Kroner:** Arch. Verdauungskrkhten, Bd. 48. S. 346—366.
14. **Neuburger:** Dtsche med. Wchschr. 1929, S. 1876.
15. **Lange und Schloß:** Arch. f. experimentelle Pathologie, Bd. 139, S. 274.
16. **Tiligren und Ingolf:** Acta med. scand. Bd. 59, S. 138 (1934).
17. **Buschke:** Dtsche med. Wchschr. 1929, S. 1016.
18. **Petrén:** Handbuch der ges. Therapie I (1926).
19. **Grafe:** Diabetes mell. Neue dtsche Klinik 2 (1928).

Lebenslauf.

Ich, Helmut Zimmer, wurde am 15. V. 1911 in Alsfeld, Oberhessen, als Sohn des jetzigen Oberstudiendirektors Wilhelm Zimmer geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Von Ostern 1917 bis Ostern 1930 besuchte ich zunächst die Vorschule und dann das humanistische Gymnasium zu Worms am Rhein. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin und belegte meine ersten Semester in Tübingen, darauf in Würzburg, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung bestand. Während meiner klinischen Semester studierte ich in Innsbruck, Königsberg, München und Würzburg; hier bestand ich auch das medizinische Staatsexamen am 20. XI. 1935 mit der Note gut.